AUS DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN
(DIREKTOR PROFESSOR DR. M. BORST)

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DER DOKTOR-WÜRDE IN DER GESAMTEN MEDIZIN

VERFASST UND EINER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER KGL. BAYERISCHEN LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT
ZU MÜNCHEN VORGELEGT

ACAD.
LUGD.BAT.
BIBL.

VON

SAMUEL GREISCHER.

MÜNCHEN 1911.

GEDRUCKT MIT GENEHMIGUNG DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN.

Referent: PROFESSOR DR. M. BORST

Dekan: GEHEIMRAT PROFESSOR DR. RITTER V. ANGERER.

MEINER LIEBEN MUTTER

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545821_0007

(Sonder-Abdruck aus der Zeitschrift für Krebsforschung. 11. Bd. 1. Heft.)

(Aus dem Pathologischen Institut der Universität München.
Direktor: Prof. Dr. M. Borst.)

Experimentelle atypische Epithelwucherungen auf dem Boden von Zirkulationsstörung.

Von

Dr. **S. Greischer.**

(Mit 4 Textfiguren.)

Bernhard Fischer hat bekanntlich als erster durch seine Versuche (Injektion von Scharlach-R in öliger Lösung ins Kaninchenohr) den Nachweis erbracht, dass es gelingt, das Epithel zu einem atypischen Wachstum zu veranlassen. Fischer erklärt diese Wucherung so, dass das Scharlachöl eine starke chemotaktische Wirkung auf das Epithel ausübt, dass das Epithel diesem Zuge folgt und durch das entzündlich gelockerte Bindegewebe hindurch zu den Oeltropfen hinwächst. In seinen Versuchen hatte Fischer sich zunächst die Aufgabe gestellt, den Einfluss experimentell erzeugter chronisch entzündlicher Prozesse in der Kutis auf die unverletzte Epidermis zu studieren. Fischer führte zunächst in das knorpelige Gewebe des Kaninchenohres verschiedene möglichst wenig reizende aseptische Fremdkörper ein (Muskel-, Leber-, Milzstückchen, Blutkoagula usw.) und untersuchte in regelmässigen Zeitabständen, ob infolge der sich entwickelnden entzündlichen Prozesse Veränderungen an der Haut der gegenüberliegenden Seite zustande kämen. Nur ganz vereinzelt konnte Fischer bei diesen Versuchen eine Verdickung des Epithels beobachten. Anders gestalteten sich die Verhältnisse, als Fischer für seine Versuche Agar mit phosphorsaurem Kalk und mit kohlensaurem Kalk benutzte. Es erfolgte hier in zwei Fällen eine ziemlich beträchtliche Wucherung des Epithels, welches gegen die Agarmassen vordrang und dieselben umwuchs. Fischer erklärt die erhaltenen Resultate so, dass es bei der Operation verlagertes Epithel wäre, welches die Agarräume umwuchs und so (traumatische) Epithelcysten bildete. In weiteren Versuchen benutzte Fischer Fette und Oele wegen der langsamen Resorption und des geringen Grades

der durch diese Stoffe hervorgerufenen Entzündung, sodann wegen der gleichmässigen Durchsetzung des Bindegewebes durch das Oel. Diese Epithelwucherungen waren nie beträchtlich, stärkere Wucherungen entstanden nach subkutaner Injektion gelösten Oeles, welchem Scharlach-R bis zur Sättigung beigemischt war. In den mikroskopischen Bildern zeigte sich, dass das Oel das Bindegewebe gleichmässig durchsetzte; bald nach der Injektion begann eine zellige Infiltration des Bindegewebes, Hyperämie, Zellvermehrung, Riesenzellbildung und Neubildung von Bindegewebe einzusetzen. Am Epithel traten Mitosen auf und zwar an der Keimschicht des Deckepithels, an Haarbälgen, Talgdrüsen. Das gesamte Epithel verdickte sich, und es trieb Zapfen; mit dieser Wucherung ging eine stärkere Verhornung des Epithels einher. Die verdickten Epithelzapfen wuchsen auf die Oeltropfen zu und umwuchsen dieselben. Das Endresultat war eine Durchwachsung des Bindegewebes mit Epithelzapfen und -Strängen und es entstand so ein Bild, dessen Epithelwucherungen denen bei einem Plattenepithelkarzinom ähnlich waren. Wie gesagt, hielt Fischer für das auslösende Moment bei diesen Wucherungen eine chemotaktische Beeinflussung des Epithels durch das injizierte Material. Dass die Wucherung des Epithels nicht auf die dem Epithel eigentümliche Fähigkeit und Neigung, freie Oberflächen zu überziehen, zurückzuführen sei, schien Fischer daraus hervorzugehen, dass es nicht gelingt, mit allen öligen Flüssigkeiten diese Wucherung zu erzeugen. Die Wachstumsrichtung des Epithels auf die Oeltropfen zu beweise ohne weiteres, dass eine Chemotaxis vorliege. Aehnliche Resultate wie Scharlachöl riefen Sudan III und Phenol hervor; aber beim letzteren Stoff war Eiterung und Nekrose zu beobachten. Fischer versuchte auch an der Brustdrüse, am Magen- und Darmepithel durch Injektionen von Scharlach-R dieselben Wucherungen, wie am Ohr des Kaninchens hervorzurufen, doch stets mit negativem Resultat. Die Fischerschen Versuche wurden von einer ganzen Reihe von Autoren einer Nachprüfung unterzogen. Als erster ist hier Jores zu nennen. Jores konnte das Wesentliche der Fischerschen Resultate bestätigen, doch in der Deutung der erhaltenen Resultate kam er zu einer von Fischer abweichenden Meinung. Zunächst betonte Jores, dass es wesentlich sei, die Flüssigkeit unter hohem Druck zu injizieren. Das Deckepithel sah Jores nur in geringem Masse oder gar nicht beteiligt. Die Wucherung begann an den Haarbälgen und zwar im oberen Teil derselben bis zu den Stellen, an welchen die Talgdrüsen einmündeten, nur vereinzelt beteiligten sich die tieferen Schichten der Haarbälge in Form zapfenartiger Wucherungen. Neben der Wucherung der Haarbälge sah Jores Wucherungen des Endothels der Lymph- und Blutgefässe. Nach Jores setzt sich die atypische Wucherung aus zwei Komponenten zusammen, aus einer Wirkung auf die oberen Teile der Haarbälge und aus einer Wucherung des Epithels in direkter

Berührung mit den Oeltropfen. Letzteres erklärte Jores durch die Neigung des Epithels, freie Flächen zu überkleiden. Bei Fettfarbstoffen in öliger Lösung trete die Ueberkleidung des Epithels deswegen leichter ein, weil diese Stoffe einen besonderen Reiz auf das Epithel ausübten. Jores fasst diese Reize nicht direkt als Wachstumreiz auf, sondern er hat die Ansicht, dass das Epithel durch Fettfarbstoffe geschädigt wird — als morphologischer Ausdruck der Schädigung wäre die Verhornung des Epithels in den Haarbälgen zu betrachten.

Auch Stahr gelang es, bei der Nachprüfung der Fischerschen Versuche durch Injektion von Scharlachöl in das Kaninchenohr atypische Epithelwucherungen zu erzeugen. Verhornung konnte er nur in späteren Stadien der Wucherung beobachten. Auch eine besondere Chemotaxis der Stoffe lässt Stahr nicht gelten, insofern, als es auch bei weissen Mäusen gelingt, nach Sudan III Wucherungen zu erzeugen. Ausschlaggebend ist nach Stahr die anatomische Beschaffenheit des Ortes der Injektion. Am Kaninchenohr wird das injizierte Oel wegen der straffen Verbindungen des Epithels mit Knorpel nur langsam resorbiert.

Einen bemerkenswerten Fortschritt auf dem von Fischer zuerst begangenen Weg der experimentellen Erzeugung atypischer Epithelwucherungen stellen die Untersuchungen Stoebers dar, wegen der besonderen Bedeutung und Hervorhebung des Chemismus der zu den Versuchen verwandten Stoffe. Sudan III und Scharlach-R sind Azofarbstoffe, enthaltend starke aromatische Basen. Stoeber benützte Komponenten der von Fischer verwandten Farbstoffe, Amidoazobenzol, Amidoazotoluol, ferner das Paratoluidin und speziell das a-Naphtylamin. Diese Flüssigkeiten wurden in öliger Lösung unter hohem Druck in das Epithel injiziert und nach einigen Tagen wurde die Injektion wiederholt. Mit all diesen Stoffen gelang es Stoeber, besonders mit a-Naphtylamin hochgradige atypische Epithelwucherungen zu erzeugen. Auch Stoeber fand nur ganz geringe Wucherung des Deckepithels. Bei seinen Versuchen war die Keimschicht der Haarbälge der Hauptproduzent der Wucherung. Es entstanden konzentrisch geschichtete mit Hornmassen gefüllte Epithelcysten, welche den Hornperlen des Plattenepithelkrebses täuschend ähnlich waren. Auch die Talgdrüsen gingen in die Epithelwucherungen über. Der Epithelwucherungsprozess begann ebenfalls an den Ausführungsgängen der Talgdrüsen. In den zentralen Teilen der Wucherungen trat Verhornung auf. Das Endresultat waren auch hier mit Hornmassen gefüllte Cysten. Das Deckepithel zeigte eine mässige Verdickung dort, wo die Haarbälge in das Epithel mündeten, zugleich fand sich hier eine stärkere Verhornung. Die Epithelsprossen aus den Haarbälgen zeigten die Tendenz, die Oeltropfen zu umwachen. Die zentralen, um die Oeltropfen herumgelagerten Schichten liessen intensive Verhornung erkennen, die peripheren Zellschichten trieben weiter Kolben

und Zapfen, die ihrerseits, wenn Oeltropfen in der Nähe lagen, diesen zustreben und sie zu umgehen suchten. Besonders intensive Wucherungen des Epithels beobachtete auch Stoeber, wenn die Injektion unter hohem Druck geschah. In diesen Fällen konnte Stoeber auch eine beträchtliche Teilnahme des Deckepithels an der Wucherung konstatieren. Auch am Menschen hat Stoeber nach subkutaner Injektion mit Scharlach-R und Amidoazotoluol in öliger Lösung atypische Epithelwucherungen der Epidermis beobachtet.

Im Gegensatz zu den oben genannten Autoren suchten v. Wyss und Arthur W. Meyer die atypischen Epithelwucherungen auf andere Weise zu erklären. Wyss erklärte die Epithelwucherungen Fischers so, dass durch die pralle Injektion ein Ausschluss des Epithels von der Blutzirkulation und damit der Ernährung experimentell erzeugt wird, und so die Proliferation des Epithels hervorgerufen werde. Er hatte schon früher gelegentlich bei mikroskopischen Untersuchungen kleiner Karzinome darauf hingewiesen, dass infolge Gefässobliteration die unterernährten Zellen genötigt seien, aus dem umliegenden Gewebe ihre Nahrung zu nehmen. A. W. Meyer erklärte, dass auf Grund seiner angestellten Versuche die atypischen Epithelwucherungen auf chronischer Entzündung bei lokaler Zirkulationsstörung beruhten. Meyer fand, dass auch andere Stoffe, nämlich Oel und Russ in Paraffin gelöst, besonders bei Applikationen in einem Narbengewebe am Kaninchenohr Wucherung erregend wirken. A. W. Meyer modifizierte die FischerschenVersuche folgendermassen: er ligierte Venen und Arterien des Kaninchenohres und injizierte subkutan unter hohem Druck Scharlach-R, Oelsäure in Olivenöl, Glyzerin, Olivenöl, Russ in Paraffinöl, Gummi arabicum. An diesen durch Zirkulation geschädigten Ohren konnte Meyer konstatieren, dass bei Scharlachöl Wucherungen viel schneller auftraten und dass bei Olivenöl- oder Paraffinölinjektionen, die zuerst keine Wucherungen hervorriefen, an Stellen, an welchen durch die Ligatur die Zirkulation gestört war, Epithelwucherungen auftraten; auch bei einfacher Ligatur konnte Meyer, besonders dann, wenn infolge einer Infektion eine stärkere Entzündung auftrat, Epithelwucherungen beobachten.

Besonderes Interesse für die Frage der Erzeugung atypischer Epithelwucherung kommt der Arbeit von Stoeber und Wacker zu. Die Verfasser prüften die Wirkung von Eiweissfäulnisprodukten in bezug auf ihre epithelerregende Wirkung am Kaninchenohr. Die von den Autoren verwandten Stoffe waren: Pyridin, Indol und Skatol. Alle drei Stoffe, besonders Indol und Skatol erzeugten beim Kaninchen Wucherungen des Epithels, die in ihren mikroskopischen Bildern den Wucherungen des Epithels bei Plattenepithelkarzinom täuschend ähnlich sahen. Der Erklärungsmodus dieser Autoren weicht von den bisher angeführten Erklärungen erheblich ab. Wie aus der zwischen ihren experimentell

erhaltenen atypischen Epithelwucherungen und den Wucherungen beim Carcinom gezogenen Parallele hervorgeht, denken sie sich die Wucherungen durch eine Störung des Zellchemismus ausgelöst, insofern, als durch Einwandern eines abnormen Moleküls Komplex-Indol die Zellen abnorme Eigenschaften erlangen, welche sie zur heterotopen Wucherung befähigen.

Weiter seien hier als für die Frage der experimentellen Erzeugung atypischer Epithelwucherungen wichtige Arbeiten zitiert: die Arbeit von Rutschinski und Benthin. In einer jüngst erschienenen Arbeit sucht Rutschinski die Beweise zu erbringen, dass dem spezifisch-chemischen Reiz des Sudan III, Scharlach-R und seinen Bestandteilen in der Erzeugung atypischer Epithelwucherungen die Hauptrolle zukommt, die verschiedenen anderen mit der Injektion zusammenhängenden Reize nur eine Nebenrolle spielen. Rutschinski konnte bei Injektion des a-Naphtylamin in wässeriger Lösung, bei welcher die stärkere mechanische Schädigung der Gewebe durch Oel ausgeschlossen war, die gleichen Proliferationserscheinungen beobachten, wie bei Injektion desselben Stoffes in öliger Lösung. Weiter konnte Rutschinski zeigen, dass eine Injektion von a-Naphtylamin in Verbindung mit Stoffen, welche an sich das Epithel nicht zum Wachstum anregen, z. B. Krotonöl, keine stärkeren Wucherungen auslöste, ferner, dass eine Verstärkung des mechanischen Reizes durch Zusatz einer Aufschwemmung von Kieselgur-Infusorien-Erde (Podwyssotzky) zu den Injektionen das Proliferationsvermögen des Epithels nicht steigerte, sondern hauptsächlich nur entzündliche Erscheinungen veranlasste. Rutschinski bestätigte, dass der spezifisch-chemische Reiz allein leicht eine Epithelwucherung erzeugte, der mechanische Reiz aber allein (Injektion im Kaninchenohr der Aufschwemmung von Kieselgur- und Infusorienerde) hauptsächlich entzündliche Erscheinungen und unbedeutende Epithelproliferationen hervorrief. Besonders zu erwähnen ist folgendes Experiment des Autors: Rutschinski erzeugte nämlich durch einen Hammerschlag am Kaninchenohr im subkutanen Bindegewebe einen Bluterguss und injizierte gleich darauf Sudan III ins Ohr. Bei diesen Versuchen konnte er von acht Versuchstieren nur bei zwei einen Unterschied in der epithelialen Wucherung im Vergleich mit dem Kontrolltiere konstatieren, und zwar war in diesen zwei Fällen die Epithelwucherung hochgradig, wie er sie in allen seinen anderen Versuchen nie beobachtet hatte.

Benthin untersuchte auf Veranlassung von Prof. v. Hansemann folgende Stoffe auf ihr spezifisches Vermögen, das Epithel zur Wucherung anzuregen, nämlich: Olivenöl, Agar, Agar mit kohlensaurem Kalk und phosphorsaurem Kalk, Paraffinöl, Sudan III, Scharlach-R, Indophenol, Amidoazotoluol, Amidoazobenzol, Paratoluidin (Bestandteile des Scharlach-R), a-Naphtylamin, Indol, Skatol, Paraffinöl mit Russ, Gummi arabicum allein

und mit Sudan III, Oelsäure und Glyzerin. Negativ waren die Versuche dieses Autors mit Agar, Olivenöl und Gummi arabicum. Die schönsten Epithelwucherungen gaben Scharlach-R, auch mit Paraffin und Russ (Meyer) erhielt er Wucherungen, jedoch nicht so ausgedehnt, wie es Meyer angibt. Er erhielt nur Epithelcysten, deren epitheliale Umkleidung keine weiteren Abzweigungen erkennen liessen. Benthin nimmt als Ursache an für das Entstehen der atypischen Epithelwucherungen in der Hauptsache die Wirkung gewisser chemischer Stoffe.

Wie aus der hervorgehobenen kurzen Literaturübersicht hervorgeht, stimmen alle Arbeiten, welche die experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherung zum Gegenstand haben, darin überein, dass es gelingt, durch Injektion verschiedener Stoffe Wucherung zu erzeugen. Fischer, Stoeber, Rutschinski, Benthin halten für den auslösenden Faktor den chemischen Reiz der injizierten Substanzen; Jores spricht ebenfalls für Reizung des Epithels. Stahr nimmt einen Komplex von Ursachen an, unter denen die anatomische Beschaffenheit des Injektionsortes eine grosse Rolle spielt. Stoeber und Wacker denken an eine Aenderung des Zellchemismus des Epithels infolge der Injektion, welche die Wucherung im Gefolge haben sollte. Wyss suchte die Wirkung der Scharlachölinjektion in dem durch die Injektion bedingten Ausschluss des Epithels von der normalen Bluternährung.

Die vorliegende Arbeit wurde zu dem Zweck unternommen, den Einfluss der Zirkulationsstörung, die nach Meyer im Verein mit Entzündung der wesentliche Faktor in der Erzeugung der Epithelwucherung sein soll, durch besondere Versuchsanordnung zu klären. Diese spezielle Fragestellung suchte ich zu beantworten, indem ich zunächst durch Unterbindung der einen Karotis Zirkulationsstörungen an dem Kaninchenohr setzte und dann Stoffe, welche sicher proliferationsanregend wirkten, in beide Ohren des Kaninchens injizierte. Durch diese Versuchsanordnung glaubte ich den Effekt der Zirkulationsstörung am besten klarzustellen, insofern, als durch die Karotisunterbindung die Blutversorgung eines Ohres sich von der des andern Ohres erheblich unterschied. Dieser Unterschied der Blutversorgung war sofort nach der Operation am verminderten Blutgehalt des Ohres der unterbundenen Seite gegenüber dem normalen Blutgehalt der anderen Seite zu erkennen. Die von mir verwendeten Substanzen waren folgende: Olivenöl, Paraffinöl ohne Zusatz, 5 pCt. Oelsäure in Olivenöl (Meyer) und ein Eiweissfäulnisprodukt, Indol (Stoeber und Wacker) gelöst in Kaninchenfett. Von diesen Substanzen also injizierte ich sofort nach den Unterbindungen der linken Karotis in die Haut des linken Ohres, sowie in die des rechten Ohres die gleichen Mengen unter demselben Druck. Am zweiten Tag nach der Operation erfolgte eine Nachspritzung.

Versuche mit Unterbindung der linksseitigen Karotis.

1. Olivenölinjektion.

An der linken Seite, an der also die Karotis unterbunden war, bildete sich an der Injektionsstelle ausgedehnte Nekrose mit nachfolgender Abtrennung des gesamten Ohrbezirks, in welchen injiziert worden war. Es konnten nur die Randpartien noch zu mikroskopischen Untersuchungen verwendet werden.

Kaninchen 1. Links: Am oberflächlichen Epithel und seinen Anhängen an Talgdrüsen und Haarbälgen nichts von Epithelwucherungen zu bemerken. — Rechts: Derselbe Befund wie links.

Kaninchen 2. Links: Am Oberflächenepithel, an Haarbälgen nichts von Wucherung zu bemerken. Das Bindegewebe zeigte diffuse Durchsetzung mit Oeltropfen. — Rechts: Auch hier findet sich am Oberflächenepithel und seinen Anhangsgebilden keine Wucherung. Das injizierte Oel findet sich in Form grosser und kleiner Tropfen im Bindegewebe, welches geringe entzündliche Infiltration aufweist.

Kaninchen 3. Links: Das zur Untersuchung herausgeschnittene Stück an der Randpartie der Nekrose. Diese Randpartie zeigte gering verdicktes Oberflächenepithel; das Bindegewebe narbig; atypische Tiefenwucherungen des Epithels finden sich keine.

Die Verhältnisse am rechten Ohr waren wie links; auch hier sind keine atypischen Epithelwucherungen. Das im Bindegewebe gelegene Oelmaterial hatte an einzelnen Stellen stärkere Entzündung hervorgerufen.

2. Paraffinölinjektionen ohne Zusatz.

Am 15. Tage nach der zweiten Injektion war mikroskopisch links wie rechts am Ohr keine Reaktion zu sehen. Oft war es schwer, die Injektionsstelle zu finden.

Kaninchen 4. Links: Am Oberflächenepithel und Anhangsgebilde keine Wucherung. Das injizierte Material liegt in grosssen Räumen des Bindegewebes. An einzelnen Stellen findet sich entzündliche Infiltration. — Rechts: wie das linke Ohr.

Kaninchen 5. Links: Am Oberflächenepithel, an Haarbälgen, Talgdrüsen keine Wucherungen. Im Bindegewebe liegt das injizierte Material in grossen und kleinen Hohlräumen, ohne weitere Reaktion ausgelöst zu haben. — Rechts: wie das linke Ohr.

Kaninchen 6. Linkes und rechtes Ohr ohne Wucherung.

3. Indolinjektionen (3 pCt. in Kaninchenfett gelöst).

Hierzu ist zu bemerken, dass Indol eine stärker das Gewebe reizende Substanz ist als Olivenöl oder Paraffinöl. Während nach der ersten In-

jektion von Olivenöl, Paraffinöl die Reaktion bzw. Entzündung so minimal war, dass ich ohne jeden Schaden am zweiten Tage in der üblichen Weise die Nachspritzung wiederholen konnte, trat nach der ersten Injektion des Indols beiderseits sofort eine starke entzündliche Reaktion, besonders aber links ein, sodass ich mit der Nachspritzung 6—7 Tage warten musste; erst nach dieser Zeit waren die gröberen entzündlichen Erscheinungen abgeklungen. Nach 15 Tagen war makroskopisch kein Unterschied zwischen rechtem und linkem Ohr zu konstatieren. An beiden Ohren waren Verdickungen der Haut entsprechend der Injektionsstelle deutlich.

Kaninchen 7. Links: Hier finden sich vereinzelt cystöse mit Epithel ausgekleidete Hohlräume, welche mit dem Epithel der Haarbälge zusammenhängen. In den Hohlräumen liegt geschichtetes horniges Material, in welchem bei Sudanfärbung Fett in grossen Mengen nachweisbar ist. Im Bindegewebe fleckige, entzündliche zellige Infiltration, besonders um die Oeltropfen herum. — Rechts: Derselbe Befund wie links.

Kaninchen 8. Linkes Ohr: An der Injektionsstelle ein grosses bis zum Knorpel reichendes Geschwür mit mässiger entzündlicher Infiltration des Geschwürsgrundes. Sonst nichts Besonderes. Am Geschwürsrand geringe Wucherung des Epithels. — Rechtes Ohr: Auch hier findet sich ein flächenhaftes Geschwür. Das Gewebe des Geschwürgrundes ödematös. An den Rändern ist das Epithel in Form schlanker Zapfen atypisch gewuchert.

4. Injektionen von 3proz. Oelsäure in Olivenöl.

Hier war makroskopisch ein Unterschied zwischen rechtem und linkem Ohr deutlich. Das linke Ohr war ödematös verdickt, rechts fanden sich keine weiteren entzündlichen Erscheinungen.

Kaninchen 9. Linkes Ohr: Das Epithel hier in Form nur ganz vereinzelter kugeliger, zentral verhornter Zapfen verdickt. Das injizierte Material überall im Bindegewebe in Form kleinerer und grösserer Tropfen nachweisbar. Im Knorpel entsprechend der Injektionsstelle einer nekrotischen Zone sonst kein Befund im Bindegewebe. Rechtes Ohr: Geringe Wucherungen am Oberflächenepithel. In tiefen Schichten des Bindegewebes liegt das injizierte Material in Form eines grossen Depots.

Kaninchen 10. Linkes Ohr: Hier ist das Epithel in Form von Zapfen atypisch gewuchert. An einzelnen Stellen im Bindegewebe dichtere entzündliche Infiltration. — Rechtes Ohr: Im Ohr ist ein perforierendes Geschwür. Bei mikroskopischer Betrachtung zeigte sich der Geschwürsrand vollkommen epithelialisiert. Das Epithel etwas verdickt, auch finden sich ganz vereinzelt atypische Epithelsprossungen von kugliger Form mit zentraler Verhornung, welche von Haarbälgen ihren Ausgang nehmen.

Resultate der Versuche nach linksseitiger Karotisunterbindung.

Injizierte Substanzen	Linkes Ohr (Karotis unterbunden)	Rechtes Ohr	Anzahl der Tiere
Olivenöl	negativ	negativ	drei
Paraffinöl ohne Zusatz	„	„	„
Indol 3 proz. in Kaninchenfett .	positiv	positiv	zwei
Oelsäure 3 proc. in Olivenöl . .	„	„	„

Fasse ich zusammen, so sind die linksseitigen Nekrosen dadurch zu erklären, dass an dem Ohr der linken Seite Zirkulationsstörungen infolge der Karotisunterbindung bereits vor der Injektion bestanden: das in seiner Zirkulation gestörte Gewebe vermochte die mit der Injektion verbundene zweite Schädigung der Ernährung nicht auszuhalten und verfiel der Nekrose, während das Gewebe der rechten Seite die mit der Injektion verbundene Schädigung seiner Zirkulation überstand. Dass die Zirkulationsstörung im Sinne der Anämie allein nicht imstande ist, Epithelwucherung auszulösen, dürfte eben aus dem Verhalten der Ohren bei Olivenölinjektion hervorgehen: wäre diese Zirkulationsstörung der wirkliche auslösende Faktor, so hätten an diesem Ohre Epithelwucherungen auftreten müssen. Bei Olivenölinjektion blieb jedoch stets eine Proliferation des Epithels aus. Dass diese Zirkulationsstörung nicht an der Epithelwucherung Schuld trägt, wird besonders dadurch bestätigt, dass die Epithelwucherungen in meinen Versuchen nie an der anämischen Seite stärker als an der normalen ausfiel. Beide Ohren verhielten sich bei allen meinen Versuchen gleich: weder waren am Ohr der unterbundenen bei den auf die Injektion reagierenden Tieren die Epithelwucherungen stärker, noch fanden sich solche Epithelwucherungen links, wenn rechts keine Proliferation erfolgt war.

Weiter versuchte ich den Einfluss der Zirkulationsstörung im Sinne der arteriellen und venösen Hyperämie auf das Entstehen der atypischen Epithelwucherungen zu studieren. Zum Hervorrufen einer arteriellen (neuro-paralytischen) Hyperämie wurde bei 8 Kaninchen der Sympathikus der linken Seite in der Höhe der Schilddrüse durchschnitten, die Wunde vernäht. Nach Ablauf von 3—5 Minuten war der Effekt der Operation in Form einer überaus starken arteriellen Hyperämie sichtbar. Auch das Ohr der linken operierten Seite fühlte sich viel heisser an als das der rechten normalen Seite. Diese Hyperämie erhielt sich ungefähr 7—8 Tage. Nach Ablauf dieser Zeit war ein Unterschied zwischen dem Ohr der operierten Seite und dem der anderen Seite nicht zu bemerken. Sofort nach der Operation wurde in das linke hyperämische Ohr bei zwei Tieren

Olivenöl, zwei Tieren 5 proz. Oelsäure in Olivenöl, dann je einem Tier Paraffinöl ohne Zusatz, 8 proz. Indol in Kaninchenfett, 10 proz. Roh-Paraffinöl in Kaninchenfett, ferner Tabaksteer in Kaninchenfett eingespritzt. In das Ohr der anderen Seite wurde demselben Tier stets die gleiche Substanzmenge unter gleichem Druck bis zur Quaddelbildung injiziert. Die Exzision erfolgte nach 15 Tagen.

Versuche mit linksseitiger Sympathikusdurchschneidung.

1. **Olivenöl-Injektion** (am 2. Tage nach der Operation wurde nachgespritzt).

Kaninchen 11. Linkes Ohr: Keine atypischen Wucherungen am Oberflächenepithel, am Epithel der Haarbälge und Talgdrüsen. Das injizierte Fett im Bindegewebe des Ohres in Form von Tropfen noch vorhanden. — Rechtes Ohr: Derselbe Befund wie links.

Kaninchen 12. Wurde wegen ausgedehnter Bisswunden am Ohr von den Versuchen ausgeschieden.

2. Paraffinöl-Injektion ohne Zusatz.

Kaninchen 13. Linkes Ohr: Keine Wucherung. Epithel der Haarbälge und Talgdrüsen, sowie Oberflächenepithel reaktionslos. Rechtes Ohr: Derselbe Befund wie links.

3. 10proz. Roh-Paraffinöl[1])-Injektionen in Kaninchenfett gelöst.

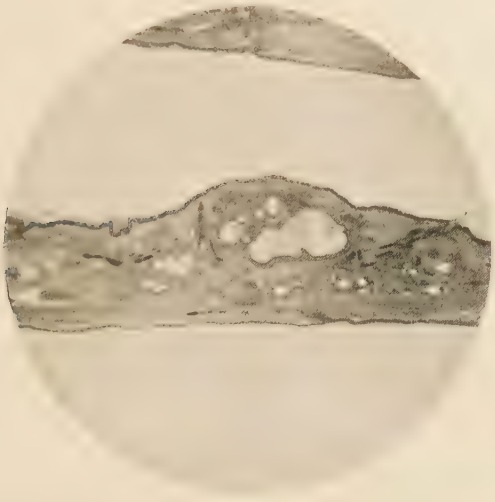
Kaninchen 14. Linkes Ohr: Multiple Wucherungen in Form zusammenhängender cystöser Hohlräume, deren untere Grenze die Mitte des Ohrbindegewebes erreicht. Die Epithelwucherungen nehmen von Haarbälgen ihren Ausgangspunkt. Fig. 1 gibt Details bei 10facher Vergrösserung. Rechtes Ohr: Geschwüriger Defekt der Haut mit starker entzündlicher Infiltration des Geschwürgrundes, starke Hyperämie, sowie Blutaustritt im Entzündungsbezirk. An den Rändern des Defekts massige Epithelwucherungen in Form plumper, fein verzweigter, zentral verhornter Epithelkomplexe. Die Wucherungen auf der rechten Seite übertreffen an Massigkeit die der linken beträchtlich. Fig. 2 gibt Details bei derselben Vergrösserung.

4. Injektionen von 8proz. Indol in Kaninchenfett gelöst.

Kaninchen 15. Linkes Ohr: Mehrere grosse, mit Epithel ausgekleidete cystöse Räume, zentral mit Hornmassen erfüllt. Die Epithelwucherungen nehmen ungefähr die oberen $^2/_3$ des Bindegewebes ein.

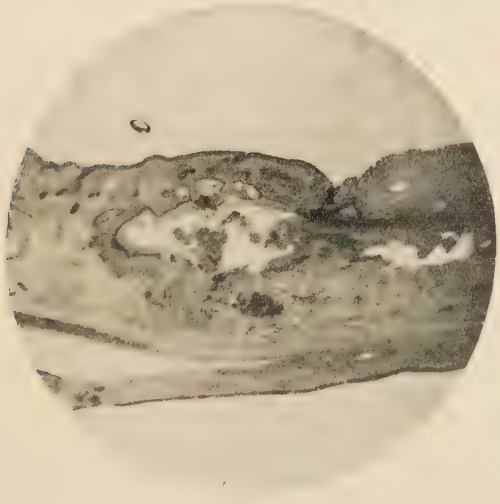
1) Rohparaffinöl wird bei der Fabrikation des festen Paraffins aus Braunkohlenteer nach der Destillation beim Abpressen als öliges Zwischenprodukt gewonnen.

Figur 1.



Rohparaffinöl, 10 pCt. in Kaninchenfett. 15 Tage. Sympathikusdurchschneidung. (Keine Nekrose, geringere Epithelwucherung.) (Vergr. 10 fach.)

Figur 2.



Dasselbe wie Fig. 1. Ohne Sympathikusdurchschneidung. (Nekrose, ausgedehntere Epithelwucherung.) (Vergr. 10 fach.)

Rechtes Ohr: Flacher geschwüriger Defekt, entzündliche Infiltration des Geschwürgrundes. An den Rändern des Defekts das Oberflächenepithel in Form multipler, kugliger, mit Horn gefüllter Epithelcysten verdickt. Die Wucherungen rechts sind stärker als links.

5. Injektionen von 8proz. Indol in Kaninchenfett gelöst (am zweiten Tage nach der Operation nachgespritzt).

Kaninchen 16. Linkes Ohr: Geringe atypische Epithelwucherungen in Form kugliger Epithelsprossen mit zentraler Verhornung, die von Haarbälgen ihren Ursprung nehmen. Das Bindegewebe entzündlich, zellig infiltriert. — Rechtes Ohr: Ebenfalls atypisches Tiefenwachstum des Epithels in Form kugliger Sprossen mit zentraler Verhornung: dieselben nehmen ebenfalls von Haarbälgen ihren Ursprung. Die Wucherungen sind stärker und gehen tiefer in das Bindegewebe rechts als links.

6. Injektionen von 5proz. Oelsäure in Olivenöl (am zweiten Tage nach der Operation nachgespritzt).

Kaninchen 17. Linkes Ohr: Das Epithel der Haarbälge und Talgdrüsen wie Oberflächenepithel zeigt nur geringe Verdickung. Rechtes Ohr: An der Injektionsstelle ist das Bindegewebe etwas narbig, der Knorpel in seiner Kontinuität unterbrochen. Das Oberflächenepithel etwas verdickt; auch finden sich einige Haarbälge mässig verdickt in der Nähe ihrer Einmündungsstelle in das Epithel.

Kaninchen 18. Linkes Ohr: Epithel der Haarbälge und Talgdrüsen wie Oberflächenepithel schwach verdickt. — Rechtes Ohr: Derselbe Befund wie links.

Versuche mit Venenunterbindungen an der linken Ohrwurzel.

Bei 3 Tieren (19—21) wurden an den Ohrwurzeln die sämtlichen Venen des Ohres unterbunden; nach der Unterbindung setzte sofort eine starke venöse Hyperämie des Ohres ein. Die Ohrhaut wurde dick und teigig. Diese Veränderungen blieben während der ganzen Versuchsdauer bestehen. Sofort nach der Unterbindung wurden den Tieren in das linke wie in das rechte Ohr gleiche Substanzmengen unter gleichem Druck annähernd an gleicher Stelle bis zur Quaddelbildung injiziert. Exzision der Injektionsstellen erfolgte nach 15 Tagen.

1. Injektion von Tabaksteer in Kaninchenfett gelöst.

Kaninchen 19. Linkes Ohr: Ausgedehnte Epithelwucherungen in Form plumper zentral verhornter Zapfen, welche von Haarbälgen ihren Ursprung nehmen. Das Bindegewebe entzündlich infiltriert. — Rechtes Ohr: Geringere Wucherungen als links, ebenfalls in Form zentral ver-

hornter Epithelcysten, teilweise hängen die Epithelcysten mit dem Oberflächenepithel zusammen, haben dasselbe durchbrochen und ihr horniges Inhaltsmaterial entleert.

2. Injektionen von Roh-Paraffinöl in Kaninchenfett gelöst.

Kaninchen 20. Linkes Ohr: Mächtige Wucherungen in Form grosser, teilweise konfluierender, mit Hornmassen gefüllter Cysten. Fig. 3 gibt Details bei 14facher Vergrösserung. — Rechtes Ohr: Derselbe Befund wie links, nur sind die Wucherungen etwas geringer, nicht so ausgedehnt und nicht so tief ins Bindegewebe gehend, als links (s. Fig. 4).

3. Injektionen von 8proz. Indol in Kaninchenfett gelöst.

Kaninchen 21. Linkes Ohr: Keine Reaktion am Oberflächenepithel, an Haarbälgen und Talgdrüsen. — Rechtes Ohr: Vereinzelte Epithelcysten, welche von Haarbälgen ihren Ursprung nehmen.

Eine Zusammenfassung der Injektionsversuche bei arterieller Hyperämie ergibt also, dass das Ohr der operierten Seite, sowie das Ohr der anderen normalen Seite in bezug auf den Ausfall, ob überhaupt Wucherungen aufgetreten waren, sich gleich verhielten. Die Wucherungen auf der arteriell hyperämischen Seite waren etwas geringer als an der nichthyperämischen Seite. Auch die Versuche an venösen hyperämischen Ohren ergaben die-

Resultate der Versuche mit arterieller und venöser Hyperämie.

Arterielle Hyperämie[1]).

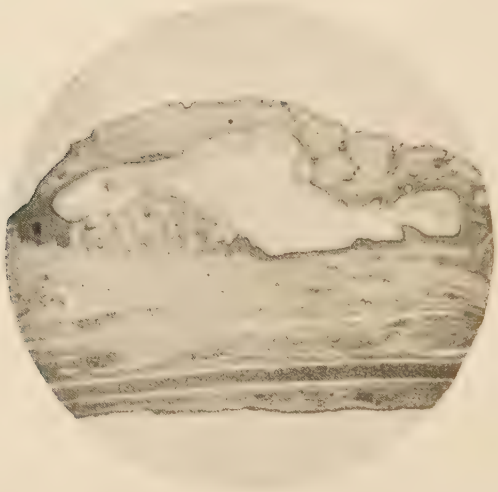
Injizierte Substanzen	Linkes Ohr (Sympathikus durchschnitten)	Rechtes Ohr
Olivenöl	—	—
Paraffinöl ohne Zusatz	—	—
8 proz. Indol in Kaninchenfett	+	+
Tabaksteer in Kaninchenfett	++	+++
10 proz. Roh-Paraffin-Oel in Kaninchenfett	++	+++

Venöse Hyperämie.

Injizierte Substanzen	Linkes Ohr (Venen unterbunden)	Rechtes Ohr
8 proz. Indol in Kaninchenfett	—	—
10 proz. Roh-Paraffinöl in Kaninchenfett	+++	++
Tabaksteer in Kaninchenfett	+++	++

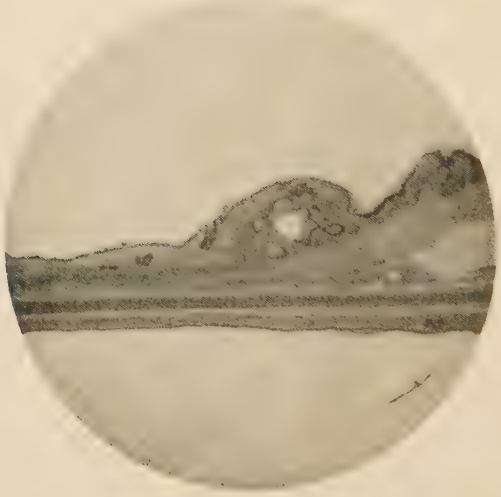
1) Zahl der Kreuze entspricht der Massigkeit und Ausdehnung der Wucherung.

Figur 3.



Dasselbe wie Figg. 1 und 2. Venöse Stauung (Venenunterbindung. (Stärkere Epithelwucherung.) (Vergr. 14 fach.)

Figur 4.



Dasselbe wie Figg. 1, 2 und 3. Ohne venöse Stauung. (Geringere Epithelwucherung.) (Vergr. 14 fach.)

selben Resultate wie am normalen Ohr, in bezug auf das Zustandekommen der Epithelproliferationen überhaupt, jedoch waren am Ohr der venösen hyperämischen Seite die Wucherungen stärker und ausgedehnter als am normalen. Die vorstehende Tabelle illustriert diese Resultate.

In diesem Fall ergab Indol deshalb wahrscheinlich keine Wucherung, weil nicht nachgespritzt worden war. Im Gegensatz zu Tabaksteer und Rohparaffinöl ist es bei Verwendung von Indol nach unseren Erfahrungen notwendig, 1 mal nachzuspritzen, wenn Wucherungen zustande kommen sollen.

Auf Grund der vorliegenden Untersuchungsresultate glaube ich Folgendes sagen zu können: bei den atypischen Epithelwucherungen, welche infolge von Injektionen bestimmter Stoffe am Kaninchenohr auftreten, kommt den injizierten Stoffen die ausschlaggebende Rolle zu; ihre Wirkungsweise ist gebunden an einen längeren Kontakt mit den Epithelien. Bei Aenderungen der Zirkulation, welche die Dauer des Kontakts verkürzen, also bei arterieller Hyperämie, wie wir sie in unseren Experimenten mit Sympathikusdurchschneidung erhielten, treten die atypischen Wucherungen deshalb in geringer Ausdehnung auf, weil durch die flotte Zirkulation die injizierten Substanzen schneller vom Injektionsort fortgeführt werden. Bei Aenderungen der Zirkulation, welche die Blutströmung verlangsamen, also bei venöser Hyperämie in unseren Versuchen durch Unterbindung der Venen erreicht, ist das Umgekehrte der Fall. Die injizierten Substanzen blieben länger an der Injektionsstelle liegen, die Dauer des Kontakts mit dem Epithel ist somit verlängert; auf diese Weise sind die auftretenden Epithelproliferationen massiger, intensiver und ausgedehnter. Wir können daher sagen, dass Zirkulationsänderungen nur insofern bei der atypischen Epithelwucherung mit eine Rolle spielen, als sie eine längere oder kürzere Einwirkungsdauer der injizierten Substanzen auf das Epithel des Injektionsortes ermöglichen. Wie wir uns die Art der Einwirkung der injizierten Substanzen auf das Epithel denken können, scheidet da vorläufig aus der Betrachtung vollständig aus. Diese Frage zu ventilieren, lag auch nicht in meiner Absicht. Dass spezifische Reize von den einzelnen Stoffen ausgehen, geht ja aus den erhaltenen Resultaten und aus dem Unterschiede der einzelnen zur Injektion verwandten Substanzen, zum Beispiel Olivenöl, Tabaksteer usw. hervor. Mir kam es darauf an, den Einfluss der Zirkulationsstörungen auf das Entstehen der atypischen Epithelwucherungen festzustellen.

Am Schluss meiner Arbeit erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. M. Borst für die Ratschläge und Uebernahme des Referats und Herrn Privatdozent Dr. A. Schmincke für seine Unterstützung herzlich zu danken.

Literaturverzeichnis.

Fischer, B., Experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherungen und die Entstehung bösartiger Geschwülste. Münchener med. Wochenschr. 1906. S. 2041.

Jores, L., Ueber Art und Zustandekommen der von Fischer mittels Scharlachöl erzeugten Epithelwucherungen. Ebendas. 1907. S. 879.

Stahr, H., Atypische Epithelwucherungen im Carcinom. Ebendas. 1907. S. 1178.

Wyss, Oskar, Zur Wirkungsweise der Scharlachölinjektionen B. Fischers bei Erzeugung carcinomähnlicher Epithelwucherungen. Ebendaselbst. 1907. S. 1576.

Stoeber, H., Experimentelle Untersuchungen über die Erzeugung atypischer Epithelwucherungen. Ebendas. 1909. S. 129.

Derselbe, Die Erzeugung atypischer Epithelwucherungen durch Injektion von Scharlach-R und Amidoazotoluol in das subkutane Gewebe des Menschen. Ebendas. S. 739.

Meyer, Arthur W., Experimentelle Epithelwucherungen. Zieglers Beiträge zur patholog. Anatomie. Bd. 46. H. 3.

Stoeber und Wacker, Ein weiterer Beitrag zur Erzeugung atypischer Wucherungen mit Eiweissfäulnisprodukten. Münchener med. Wochenschr. No. 18.

Rutschinski, Zur Frage über experimentelle Erzeugung atypischer Epithelwucherung. Russky Wratsch. No. 23.

Derselbe, Beiträge zur Frage von der Aetiologie der experimentellen Proliferation des Epithelgewebes. Ibid. No. 51.

Benthin, Zum Thema: Erzeugung atypischer Epithelwucherung. Zeitschr. für Krebsforschung. Bd. 10. H. 2.

Lebenslauf.

Samuel Greischer, geboren am 26. August 1886 in Stary-Oskol, Gouvernement Kursk, absolvierte am 6. Juni 1906 das Alexander III Gymnasium zu Korotscha und bezog in demselben Jahr die Universität zu München.